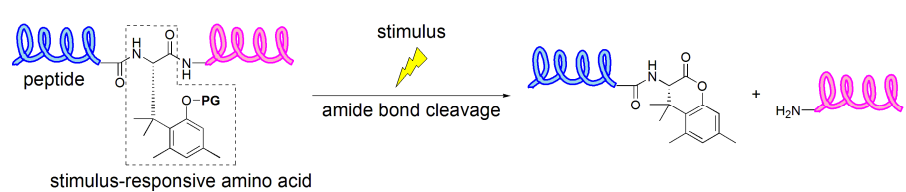


論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 2 1 2 号	氏 名	山本 純
学 位 論 文 題 目	Development of Stimulus-responsive Amino Acids and Their Use in Chemical Biology Field		

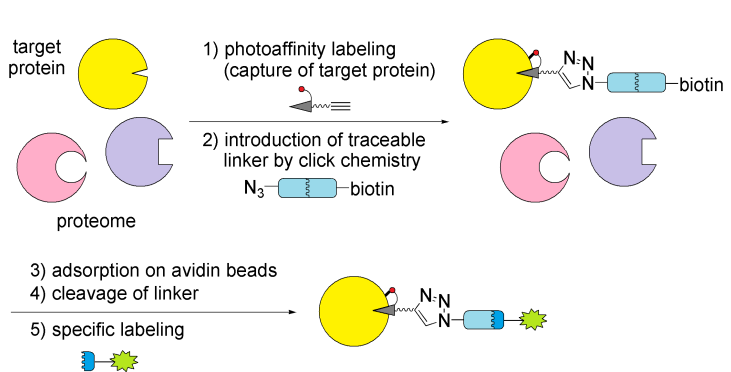
ケミカルバイオロジー分野において、生体内ペプチド・タンパク質の機能を生体外から制御する手法の開発が求められている。この一環として著者らは、任意の刺激に応答し、アミド結合切断反応を誘起する刺激応答型アミノ酸 (Stimulus-responsive amino acid) の研究を行ってきた (Figure 1)。今回、著者は刺激応答型アミノ酸の応用研究として以下の二つの課題に取り組んだ。



**Figure 1.** Stimulus-responsive amide bond cleavage induced by a stimulus-responsive amino acid (PG: a protective group removable by an appropriate stimulus).

まず励起部位の三次元制御を可能とするため、近赤外二光子励起応答型アミノ酸を開発した。本アミノ酸を導入したペプチドは、近赤外パルスレーザーの照射によりアミド結合切断反応を誘起した。さらに、各種光学パラメータを測定したところ、細胞中での使用に耐え得ることが示唆された。

次に、標的タンパク質の効率的濃縮および選択的ラベル化を指向したトレーサブルリンカーの開発研究を行った。標的タンパク質の濃縮・選択的ラベル化の戦略を以下に示す (Figure 2)。まずプロテオーム中の標的タンパク質に対し、トレーサブルリンカー導入を介したビオチン修飾を行なう。続いてアビジンビーズへの吸着とリンカー切断に伴う溶出により、標的タンパク質の濃縮を行なう。最後に、リンカー切断部位特異的修飾試薬により標的タンパク質の選択的ラベル化を達成する設計



**Figure 2.** Enrichment and specific labeling of a target protein using a traceable linker.

である。今回、著者はフッ化物イオン応答型およびチオール応答型アミノ酸を導入した二種類のトレーサブルリンカーをそれぞれ開発し、タンパク質混合物からの標的タンパク質の濃縮および選択的ラベル化を達成した。